



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT      Nr. 150119**

**[G] (45) PATENT MEDDELT  
22. AUG. 1984**

(51) Int. cl.<sup>3</sup> C 07 D 473/00

(21) Patentsøknad nr. 822502

(22) Inngitt                    20.07.82

(24) Løpedag                26.08.77

(62) Avdelt fra søknad nr. 772959

(41) Alment tilgjengelig fra                    28.02.78

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 14.05.84

(30) Prioritet begjært                    27.08.76, 28.02.77, USA, nr. 718105, 773185

(54) Oppfinnelsens benevnelse Mellomprodukter for bruk ved fremstilling  
av substituerte purinforbindelser.

(71)(73) Søker/Patentihaver      THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,  
183-193 Euston Road,  
London, N.W.1,  
England.

(72) Oppfinner                    HOWARD JOHN SCHAEFFER,  
Raleigh, NC,  
USA.

(74) Fullmektig                    Siv.ing. Lars Brevig,  
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner      Ingen.

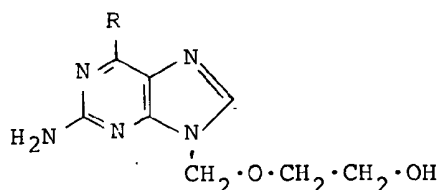
Foreliggende oppfinnelse angår mellomprodukter for bruk i en fremgangsmåte for syntese av 9-(2-hydroksyetoksymetyl)-derivater av purinene 2-aminoadenin og guanin.

5 9-(2-hydroksyetoksymetyl)-derivatene av puriner har anti-viral aktivitet mot forskjellige typer av DNA- og RNA-virus, både i in vitro og in vivo eksperimenter. Spesielt er disse forbindelser aktive som antivirale midler mot adenovirus, så  
10 som adenovirus 5 og rhinovirus. De er spesielt aktive som et antiviralt middel mot vaccinia og herpes virus, så som simplex, zoster og varicella hos pattedyr, og slike virus frembringer sykdommer som herpetic keratitis hos kaniner og herpetic encephalitis hos mus.

15 Eksempler på 9-(2-hydroksyetoksymetyl)-derivater av puriner som viser spesielt god antiviral aktivitet, er 9-(2-hydroksyetoksymetyl)-guanin og 2-amino-9-(2-hydroksyetoksymetyl)adenin.

20 Det er kjent en rekke fremgangsmåter for fremstilling av 9-(2-hydroksyetoksymetyl)-derivater av purin, f.eks. kan de fremstilles ved å fjerne en beskyttende gruppe fra 2-stillingen på sidekjeden. Alternativt kan de fremstilles ved  
25 å omdanne 2- og/eller 6-substituenten på purinringen til en annen substituent (se britisk patent nr. 1.523.865).

I norsk patent nr. 147186 beskrives det at visse 9-(2-hydroksyetoksymetyl)-derivater av puriner kan fremstilles  
30 ved en ny og fordelaktig syntesevei. Nevnte norske patent tilveiebringer således en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

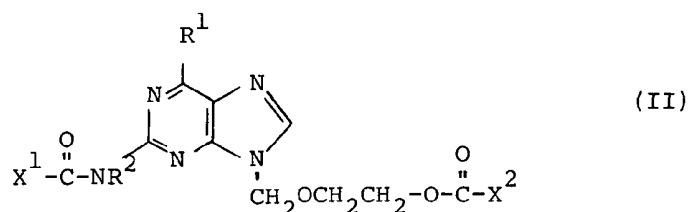


150119

2

hvor R er amino eller hydroksy;  
som innbefatter at man i nærvær av en base hydrolyserer en  
forbindelse med formel II:

5



10

hvor  $R^1$  er hydroksy eller  $-NR^2 \cdot \underset{\text{O}}{\underset{||}{C}}X^1$ , og  $X^1$  og  $X^2$  er de samme

15

eller forskjellige, og hver kan representere en alkyl-  
eller fenylgruppe, og  $R^2$  er hydrogen eller  $\underset{\text{O}}{\underset{||}{C}}X^1$ , forutsatt at  
når  $R^1$  er hydroksy, så er  $R^2$  hydrogen. Når  $X^1$  og  $X^2$  er  
alkylgrupper, så har de fortrinnsvis fra 1 til 4 karbon-  
atomer, fortrinnsvis er de av samme type og hver represen-  
terer en metylgruppe.

20

Mellomproduktene med formel II er nye, og foreliggende opp-  
finnelse tilveiebringer derfor som mellomprodukter forbind-  
elser med formel II som angitt ovenfor. Disse forbindelser  
kan fremstilles ved å omsette guanin eller 2-aminoadenin  
hvor 2 og 9, eller 2, 6 og 9-stillingene respektivt er  
acylert, med en diester av 2-oksa-1,4-butandiol i nærvær av  
en katalytisk mengde av en sterk syre, f.eks. svovelsyre,  
sulfonsyre så som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre eller  
trifluormetansulfonsyre, sulfaminsyre, bis-(p-nitrofenyl)-  
fosfat eller polyfosforsyre.

30

Det acylerte purin på sin side igjen fremstilles ved å omsette  
et passende purin med et syreanhydrid så som edikksyreanhydrid,  
eller et annet acyleringsmiddel, f.eks. et syrehalogenid.

35

For å fremstille diesteren av 2-oksa-1,4-butandiol, kan  
dioksolan omsettes med et syreanhydrid i nærvær av en kata-  
lytisk mengde av en sterk syre, f.eks. av den type som er angitt ovenfor.

Følgende eksempler illustrerer fremstilling av forbindelser med formel I ved bruk av foreliggende mellomprodukt.

5 Eksempel I - 9-(2-hydroksyetoksymetyl)guanin

En blanding av 120 g eddiksyreanhydrid, 15 g eddiksyre og 5,0 g p-toluensulfonsyre ble avkjølt til 10°C, og 70 g dioksolan ble tilsatt under røring og avkjøling ved en slik hastighet at temperaturen i blandingen ikke oversteg 40°C. Blandingen ble så avkjølt til romtemperatur, og 300 ml toluen og 50 g diacetylguanin ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble så oppvarmet til koking under tilbakeløp i 16 timer. Den ble så avkjølt til romtemperatur og 50 ml kloroform ble tilsatt og det faste produkt fjernet ved filtrering. Filterkaken ble vasket med kloroform og tørket for tilveiebringelse av 2-acetamido-9-(2-acetoksymetyl)-hypoxantin. Den tørkede filterkaken ble tilsatt 350 ml 40% vandig metylamin, og blandingen oppvarmet under koking med tilbakeløp i 40 minutter, så avkjølt og filtrert. Filtratet ble fordampet under redusert trykk til en tykk suspensjon. Denne ble avkjølt og filtrert og filterkaken ble vasket med etanol og tørket, hvorved man fikk 27 g 9-(2-hydroksyetoksymetyl)guanin, renhet større enn 90%, smeltepunkt 255-257°C, utbyttet = 56%.

25

Eksempel II - 9-(2-hydroksyetoksymetyl)guanin

En blanding av 50 g diacetylguanin, 59,8 g 2-oksa-1,4-butanediol og 1,2 g p-toluensulfonsyre i 350 ml toluen ble oppvarmet under omrøring og koking med tilbakeløp i 16 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert hvorefter filterkaken ble vasket med toluen for dannelse av 2-acetamido-9-(2-acetoksymetyl)-hypoxantin. Den ble så tørket og tilsatt 350 ml 40% vandig metylamin. Blandingen ble oppvarmet under koking med tilbakeløp i 40 minutter, avkjølt til romtemperatur og filtrert. Filtratet ble fordampet under redusert trykk til en tykk suspensjon. Denne ble tilsatt 200 ml etanol og det hele ble avkjølt, filtrert og vasket med etanol og tørket, hvorved man fikk 36 g 9-(2-

35

150119

4

hydroksyetoksymetyl)guanin, mer enn 90% rent, utbyttet = 75%.

5 Følgende eksempler illustrer fremstilling av mellomproduktet ifølge oppfinnelsen:

Eksempel 1 - 2-acetamido-9-(2-acetyloksyetoksymetyl)hypoxantin

En blanding av 1,0 g diacetylguanin, 0,92 g 2-oksa-1,4-butan-  
10 dioldiacetat og 23 mg p-toluensulfonsyre i 4 g mineralolje ble holdt på 115°C under omrøring med redusert trykk over natten. Mineraloljen ble så avhelt. Resten ble behandlet med kloroform og så ekstrahert med kokende metanol. Metanol-  
ekstraktet ble konsentrert til 50 ml, avkjølt og filtrert.  
15 Filtratet ble fordampet til tørrhet, hvorved man fikk 0,43 g faststoff. Dette ble renset ved kolonnekromatografi (silisiumdioksydgel, 10 g i kloroform eluert med 1:1 kloroform:aceton), hvoretter man fikk en omkrystallisering fra etanol og fikk 0,14 g 2-acetamido-9-(2-acetyloksyetoksymetyl)-  
20 hypoxantin, smeltepunkt 202,5-204,5°C.

Eksempel 2 - 2,6 diacetamido-9-(2-acetoksyetoksymetyl)purin.

(a) 89,0 g 2-formamidoadenin ble plassert i en 5-liters kolbe utstyrt med en luftrører og en kjøler (CaCl<sub>2</sub>-tørkerør)  
25 som var tilsatt 4 l eddiksyreanhydrid. Blandingen ble kokt ved tilbakeløp og holdt under koking i 60 timer. Deretter ble overskuddet av anhydrid fjernet ved destillasjon ved atmosfæres trykk inntil man hadde fjernet ca. 3,5 l destillat. Destillasjonen under redusert trykk ble fortsatt til man  
30 hadde fjernet mesteparten av det gjenværende anhydrid. Den mørke brune rest var viskøs ved avkjøling til romtemperatur og ble oppløst i diklormetan. Det ble filtrert for å fjerne suspenderte faste stoffer, hvoretter oppløsningen ble fordampet i vakuum og man fikk 211,0 g (> 100%) av 2,6-bis-  
35 (diacetylamino)-9-acetylpurin. Utbyttet var 96,7% basert på nmr, og resten av materialet var eddiksyreanhydrid.

(b) 174 g penta-acetylpurin ble slått sammen med en 126,8 g 1,4-diacetoksy-2-oksabutan i en kolbe utstyrt med rører og tørkerør. Blandingen ble plassert på et oljebad ved 130°C og omrørt i et par minutter for å homogenisere blandingen. Syrekatalysatoren, dvs. 2,74 g para-toluensulfonsyre ble så tilsatt i en porsjon og oppvarmingen ble fortsatt i vakuum i 4 timer hvorved man da fikk en nesten kvantitativ omdannelse til produktene. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og lagret under tørr nitrogen.

(c) Smelteproduktet (208,5 g) ble oppløst i etanol (5 ml/g) ved romtemperatur og overført til en kolbe utstyrt med en dråpetrakt, rører og termometer. 140,4 g n-butylamin ble så dråpevis tilsatt iløpet av 2 timer, og den eksotermiske reaksjonen ble regulert ved hjelp av et vannbad. Maksimumstemperaturen som tillot reaksjonen gå til, var bare ca. 30°C. Produktet begynte å skille seg ut fra blandingen under selve tilsetningen. Etter at tilsetningen var ferdig, ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 timer og så plassert i et kaldt rom over natten. Produktet ble fjernet ved filtrering og man fikk en pasta-lignende masse som ble utrørt med 1 x 500 ml aceton og så igjen filtrert. Produktet ble tørket i vakuum ved 65°C i 3 timer og så ved romtemperatur over natten hvorved man fikk 154,2 g (91,7%) av et lyst brunt hardt fast stoff. Dette produkt ble rensset ved at det ble oppløst i varm dimetylformamid (10 ml/g) ved 100-110°C slik at man fikk en ugjennomsiktig brun oppløsning. Etter avkjøling over natten ved 5°C, ble produktet fjernet ved filtrering, vasket med 1 x 250 ml aceton og lufttørket, hvorved man fikk 121,7 g (78,8%) 2,6-diacetamido-9-(2-acetoksyetoksymetyl)purin.

Det ble vist at reaksjonsblandingen inneholdt 2,6-bis(di-acetamido)-9-(2-acetoksyetoksymetyl)purin ved bruk av NMR-spektroskopi. NMR-spektroskopiske data ble analysert og integrering av resonansene for N-acetylgruppene i 2-

150119

6

og 6-stillingen ( $\delta_{2,2-2,4}$ ) og  $-\text{CH}_2$ -bindingen ved 9-stillingen ( $\delta_{5,6}$ ) ga et forhold på 12:2 protoner respektivt, og dette understøttet den foreslåtte struktur.

5

10

15

20

25

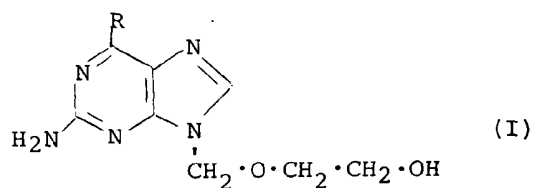
30

35

P a t e n t k r a v

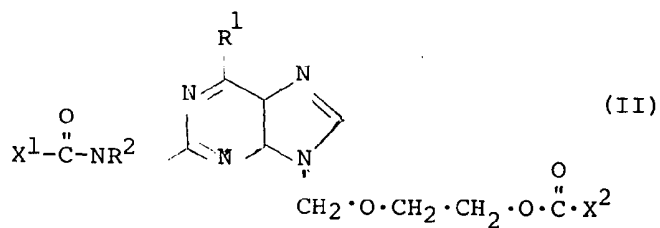
Mellomprodukt for bruk ved fremstilling av forbindelser med formelen:

5



10 hvor R er amino eller hydroksy, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at det har formelen:

15



20 hvor R<sup>1</sup> er hydroksy eller  $-\text{NR}^2 \cdot \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \cdot \text{X}^1$ , og X<sup>1</sup> og X<sup>2</sup> er like

eller forskjellige og hver representerer lavere alkyl eller fenyl, og R<sup>2</sup> er hydrogen eller  $-\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \cdot \text{X}^1$ , forutsatt at når R<sup>1</sup>

25 er hydroksy, så er R<sup>2</sup> hydrogen.

30

35